

0-779356

На правах рукописи

Метлушка Кирилл Евгеньевич

**ОСНОВАНИЕ БЕТТИ (1-( $\alpha$ -АМИНОБЕНЗИЛ)-2-НАФТОЛ) –  
НОВЫЙ ХИРАЛЬНЫЙ ИНДУКТОР В СИНТЕЗЕ  
ЭНАНТИОЧИСТЫХ  $\alpha$ -АМИНОФОСФОНАТОВ И  
 $\alpha$ -АМИНОФОСФОНОВЫХ КИСЛОТ**

02.00.08 – Химия элементоорганических соединений

**АВТОРЕФЕРАТ**  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата химических наук

Казань-2009

Работа выполнена в Учреждении Российской академии наук Институте органической и физической химии им. А.Е. Арбузова Казанского научного центра РАН

Научный руководитель: доктор химических наук, профессор  
Альфонсов Владимир Алексеевич

Официальные оппоненты: доктор химических наук, профессор  
Климовицкий Евгений Наумович

доктор химических наук, член-корр. АН РТ,  
профессор Нуретдинов Ильдус Аглямovich

Ведущая организация: Учреждение Российской академии наук  
Институт элементоорганических  
соединений им. А.Н. Несмеянова РАН  
(ИНЭОС)

Защита диссертации состоится «18» ноября 2009 г. в 14 часов 30 минут на заседании диссертационного совета Д 022.005.01 при Учреждении Российской академии наук Институте органической и физической химии им. А.Е. Арбузова Казанского научного центра РАН по адресу: 420088, г. Казань, ул. Арбузова, 8, конференц-зал.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке Учреждения Российской академии наук Института органической и физической химии им. А.Е. Арбузова Казанского научного центра РАН.

Отзывы на автореферат просим присылать по адресу: 420088 г. Казань, ул. Арбузова, 8, ИОФХ им. А.Е. Арбузова КазНЦ РАН

Автореферат разослан «17» октября 2009 г.

НАУЧНАЯ БИБЛИОТЕКА КГУ



0000620615

Ученый секретарь диссертационного совета  
кандидат химических наук

*Муратова* Р.Г. Муратова

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы.**  $\alpha$ -Аминофосфоновые кислоты, являющиеся аналогами природных  $\alpha$ -аминокарбоновых кислот, пользуются в последнее время повышенным вниманием исследователей, что связано с проявляемой ими биологической активностью и возможностью использовать их в качестве строительных блоков для создания лекарственных средств нового поколения. Среди них найдены вещества с антибактериальной, антивирусной, фунгицидной, нейротропной, противоопухолевой и антиВИЧ активностью. Эти свойства  $\alpha$ -аминофосфоновых кислот основываются на известной способности ингибировать активность различных ферментов, что объясняет их физиологическую активность, связанную с влиянием на клеточный метаболизм.

К настоящему времени известно большое число методов синтеза рацемических  $\alpha$ -аминофосфонатов и  $\alpha$ -аминофосфоновых кислот. Так как большинство  $\alpha$ -аминопроизводных фосфоновых кислот являются хиральными соединениями, биологическая активность таких соединений во многом зависит от абсолютной конфигурации присутствующих в них хиральных центров. Поэтому важной задачей является разработка методов синтеза  $\alpha$ -аминофосфоновых кислот в энантиоцистом виде.

**Целью работы** является изучение возможности использования нового в стереоселективном синтезе  $\alpha$ -аминофосфонатов и  $\alpha$ -аминофосфоновых кислот хирального индуктора 1-( $\alpha$ -аминобензил)-2-нафтола (основания Бетти), а также увеличение его доступности в энантиоцистом виде путем разработки новых подходов к его синтезу и расщеплению на энантиомеры.

**Научная новизна.** Впервые в стереоселективном синтезе  $\alpha$ -аминофосфонатов в качестве индукторов хиральности использованы основания Бетти, сочетающие в себе простоту, доступность и достаточно высокую эффективность. До наших исследований были известны хиральные индукторы позволяющие получать  $\alpha$ -аминофосфонаты с высокой стереоселективностью, но являющиеся труднодоступными или дорогими, либо более дешевые и доступные индукторы, но не дающие удовлетворительной стереоселективности.

Предложен новый метод синтеза 1,3-диарил-2,3-дигидро-1*H*-нафт[1,2-е][1,3]оксазинов – прекурсоров оснований Бетти, отличающийся от описанных в литературе высокими выходами и чистой получаемых продуктов.

Разработан новый подход к расщеплению основания Бетти на энантиомеры, выгодно отличающийся от существующих возможностью использования в нем в качестве исходного соединения непосредственно 1,3-дифенилнафтоксазина (прекурсора основания Бетти).

Показано, что введение иминных производных оснований Бетти в реакцию с триалкилфосфитами и трифторуксусной кислотой позволяет получать  $\alpha$ -аминофосфонаты с высокой диастереоселективностью (д.и.=66-

84%). Предложенный подход не уступает, а с учетом простоты получения оснований Бетти в энантиоцистом виде, превосходит описанные литературе методы.

Показано, что полученные с использованием основания Бетти в качестве хирального индуктора  $\alpha$ -аминобензилфосфонаты легко превращаются в соответствующие свободные кислоты в одну стадию кислотным гидролизом, что является преимуществом перед другими широко известными индукторами ( $\alpha$ -фенилэтиламин, метиловый эфир фенилглицинола, эфиры  $\alpha$ -аминокарбоновых кислот и др.), удаление которых требует более сложных химических превращений.

**Практическая значимость работы.** Разработанные простые и доступные подходы к синтезу 1-( $\alpha$ -аминобензил)-2-нафтолов, а также к расщеплению их на энантиомеры, должны способствовать широкому применению этих ранее мало используемых в асимметрическом органическом синтезе индукторов хиральности. Предложенный нами новый способ получения энантиоцистых  $\alpha$ -аминобензилфосфонатов (международная заявка на патент РСТ/RU2008/000557 "Способ получения энантиомерно чистых  $\alpha$ -аминобензилфосфонатов", приоритет 19 августа 2008г.) с использованием легкодоступного основания Бетти в качестве хирального индуктора будет способствовать более широкому использованию энантиоцистых аминифосфоновых кислот для создания хиральных лекарственных средств нового поколения.

**Апробация работы.** Основные результаты работы докладывались на IX-ой Научной школе-конференции по органической химии (Москва, 2005), XVII-ой Международной конференции по химии соединений фосфора (Сямынь, Китай, 2007), XV-ой Международной конференции по химии соединений фосфора (Санкт-Петербург, 2008), XI-ой Молодежной научной школе-конференции по органической химии (Екатеринбург, 2008), а также итоговых научных конференциях ИОФХ им. А.Е. Арбузова Казанского научного центра РАН (2007, 2008).

**Публикации.** По материалам диссертационной работы опубликовано 4 статьи в рецензируемых журналах, входящих в список ВАК, 2 тезисов докладов на международной и российской научных конференциях.

**Объем и структура работы.** Диссертационная работа изложена на 132 страницах, содержит 12 таблиц, 36 рисунков, 7 схем, библиографию, включающую 192 наименования, и состоит из трех глав. Первая глава представляет собой обзор литературных данных о стереоселективном синтезе  $\alpha$ -аминофосфонатов и  $\alpha$ -аминофосфоновых кислот. Вторая глава посвящена обсуждению полученных в данной работе результатов. Третья глава содержит описание проведенных экспериментов.

Работа выполнена в лаборатории ~~стереохимии фосфора~~ органических соединений Учреждения Российской академии наук Института органической и



физической химии им. А.Е. Арбузова Казанского научного центра РАН в соответствии с планами НИР по темам «Стереоселективный синтез фосфорорганических соединений. Нерацемические гетерозамещенные алкилфосфонаты как активные компоненты мембран, лиганды для создания металлокомплексных хиральных катализаторов, а также потенциальные антагонисты ферментов и других клеточных рецепторов» (№ гос. регистрации 01.2.00100499), «Разработка новых регио- и стереоселективных методов фосфорилирования синтетических и природных соединений с целью получения фосфорэлементосодержащих кольчатых и каркасных структур» (№ гос. регистрации 0120.0503490), а также в соответствии с программой РАН-08 "Разработка методов получения химических веществ и создание новых материалов" (подпрограмма "Развитие методологии органического синтеза и создание соединений с полезными свойствами", проект "Новые методы получения и стереоселективной трансформации нерацемических органических и фосфорорганических соединений") и по комплексной программе научных исследований РАН "Новые принципы и методы создания направленного синтеза веществ с заданными свойствами" (проект "Новые принципы получения и целевого использования энантиомерно чистых органических соединений").

Работа поддержана Российским Фондом Фундаментальных Исследований (гранты 07-03-00617, 03-03-33082), Американским Фондом Гражданских Исследований и Развития (CRDF, грант RUC2-2638-KA-05), Фондом НИОКР Академии наук Республики Татарстан (грант 07-7.2-129/2003), а также получила поддержку вышеперечисленных программ РАН.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Полученный итальянским ученым Бетти в первом десятилетии прошлого века 1-( $\alpha$ -аминобензил)-2-нафтол – хиральное соединение, производные которого в последнее время привлекают внимание исследователей, работающих в области асимметрического синтеза. Этот интерес связан с проблемой поиска новых легкодоступных хиральных энантио чистых соединений, которые могут быть использованы в качестве индукторов, строительных блоков или исходных соединений в асимметрическом синтезе. В ходе данной работы был разработан новый метод синтеза прекурсоров оснований Бетти, а также новый подход к расщеплению основания Бетти на энантиомеры, что в совокупности позволило сделать данное соединение более доступным. В дальнейшем было показано, что 1-( $\alpha$ -аминобензил)-2-нафтол

---

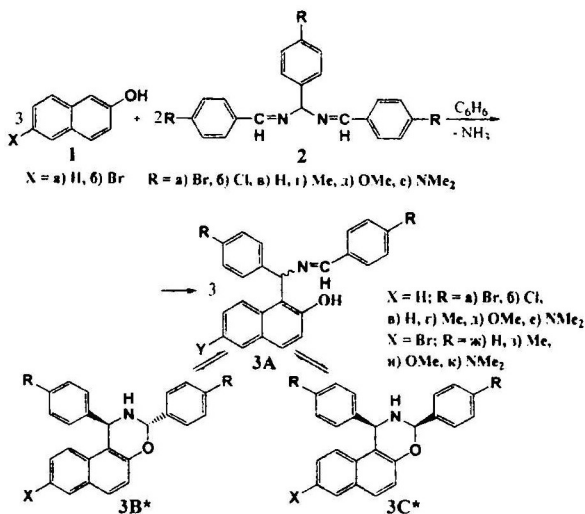
Автор выражает благодарность профессору Ч.Е. МакКенне и Б.А. Кашемирову (Университет Южной Калифорнии) за плодотворное сотрудничество.

является эффективным хиральным индуктором в синтезе энантиочистых  $\alpha$ -аминофосфоновых кислот.

**Новый метод синтеза  
1,3-диарил-2,3-дигидро-1H-нафт[1,2-e][1,3]оксазинов –  
предшественников оснований Бетти.**

Классический синтез простейшего члена ряда – 1-( $\alpha$ -аминобензил)-2-нафтола, собственно основания Бетти, включает несколько стадий. Трехкомпонентная конденсация  $\beta$ -нафтола, бензальдегида и аммиака в спиртовом растворе при комнатной температуре в течение нескольких суток приводит к образованию имина **A**, который в растворе, как было показано позднее, находится в равновесии с двумя диастереомерными *транс*- и *цис*-оксазиновыми структурами **B** и **C**. Далее гидролизом соляной кислотой проводят расщепление имина с образованием хлористоводородной соли амина, который может быть выделен в свободном состоянии под действием щелочей.

Нами разработан новый подход к получению 1,3-диарил-2,3-дигидро-1H-нафт[1,2-e][1,3]оксазинов (**3**) – предшественников оснований Бетти. Метод заключается во взаимодействии  $\beta$ -нафтола **1a** с 1,3,5-трисарил-2,4-дизапента-1,4-диенами **2a-e** в мольном соотношении 3:2 в кипящем бензоле в течение 5-17 часов. Все полученные продукты являются веществами, кристаллизующимися при охлаждении реакционной смеси или по мере удаления растворителя. Продукты реакции **3a-e** выделены с выходами от 88% до 99%.



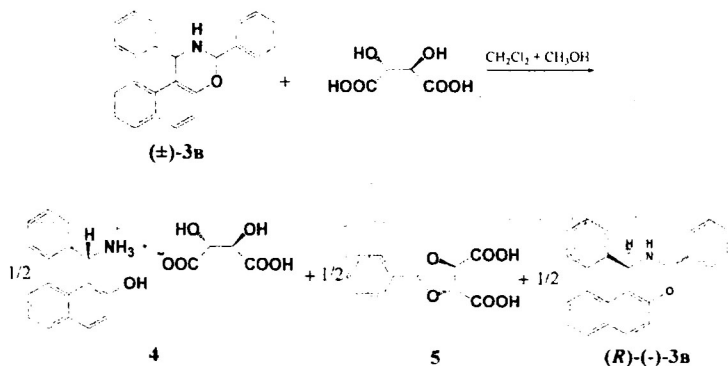
\*. Лишь таутомеров **B** и **C** показано по одному энантиомеру

Суммарные выходы соединений **3а-д** при получении их по предложенному нами методу равны или превышают данные, приведенные в литературе. Все реакции протекают без образования побочных продуктов, что существенно облегчают задачу последующего расщепления целевых соединений на энантиомеры. Для расширения границ предложенного нами метода в реакцию с 1,3,5-трисарил-2,4-диазепента-1,4-диенами **2в-е** был введен 6-бром- $\beta$ -нафтол **16** в результате чего с хорошими выходами были выделены неописанные ранее соединения **3ж-к**. Строение конечных продуктов устанавливалось методом ЯМР  $^1\text{H}$ , ИК спектроскопии, элементным анализом и, для известных соединений, сравнением констант с литературными значениями.

**Новый подход к расщеплению  
основания Бетти на энантиомеры.**

До наших исследований в качестве исходного соединения при разделении на энантиомеры основания Бетти использовался рацемический 1-( $\alpha$ -аминобензил)-2-нафтол, получаемый в две стадии из соединения **3в**. На каждой из этих стадий происходят потери, снижающие конечные оптические и химические выходы продукта. Мы попытались исключить эти потери путем изучения возможности разделения непосредственно соединений типа **3а-к** на энантиомеры под действием винной кислоты на примере соединения **3в**.

Взаимодействие соединения **3в** с *L*-(+)-винной кислотой при нагревании в смеси хлористого метилена и метанола сразу, минуя стадию выделения свободного основания, привело к выделению из реакционной смеси кристаллов *L*-(+)-тарtrate (*S*)-(+)-1-( $\alpha$ -аминобензил)-2-нафтола **4** с выходом 85% (42.5% от общего выхода). Из фильтрата выделены энантиочистый оксазин **3в** с хиральным углеродным атомом (*R*)-конфигурации с выходом 60 % (30% от общего) и 2,3-*O*-бензилиденвинная кислота **5**.



Строение виннокислой соли основания Бетти **4** и оксазина (**R**)-(-)-**3в** установлены методами ИК, ЯМР  $^1\text{H}$  спектроскопии. Оптическая чистота подтверждена сравнением углов вращения полученных продуктов с литературными данными. Молекулярная структура соединения **4** установлена методом PCA (рис. 1).

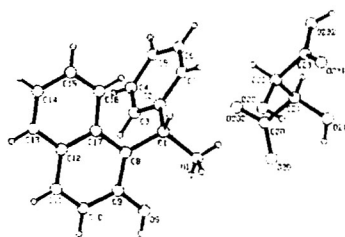
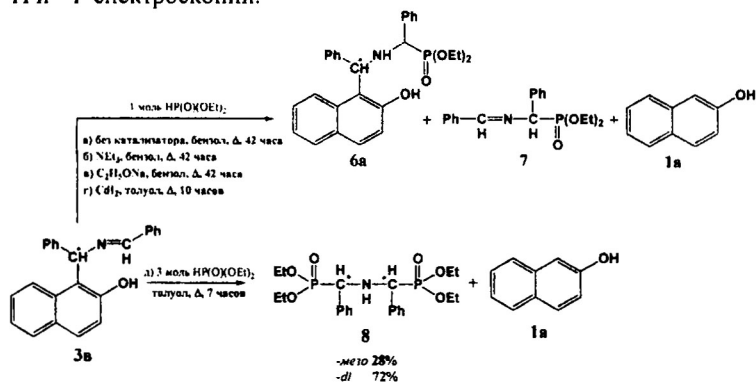


Рис. 1. Молекулярная структура *L*-(+)-тартрата (*S*)-(+)-1-( $\alpha$ -аминобензил)-2-нафтола (**4**).

### Реакции неполных эфиров фосфористой кислоты с иминами оснований Бетти.

Изучение возможности использования основания Бетти в качестве индуктора стереоселективного синтеза  $\alpha$ -аминофосфонатов мы начали с исследования реакций его иминного производного **3в** с диэтилфосфитом (реакция Пудовика). Показано, что они протекают при высоких температурах в течение длительного времени и приводят к смеси продуктов, которые были разделены методом колоночной хроматографии. Строение их доказано методом ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{31}\text{P}$  спектроскопии.



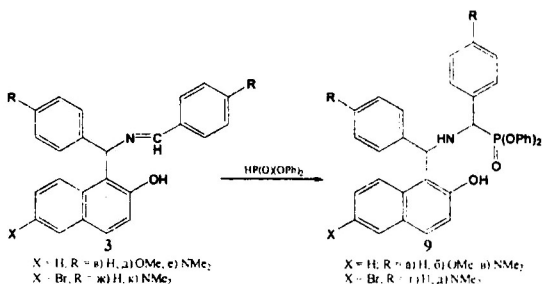
При проведении синтеза в мольном соотношении имин:диэтилфосфит 1:1 наряду с образованием целевого  $\alpha$ -аминофосфоната **6а** наблюдается его частичный распад до иминофосфоната **7** и  $\beta$ -нафтола **1а**. Максимальная величина д.и. основной реакции составила 25%. Такая незначительная стереоселективность, по-видимому, обусловлена жесткими условиями проведения реакции. Проведение же синтеза в мольном соотношении

имин:диэтилфосфит равном 1:3 приводит к полному распаду  $\alpha$ -аминофосфоната до соединения **8** и  $\beta$ -нафтола **1a**.

Таким образом, ввиду жестких условий, низких химических выходов, низкой диастереоселективности и осложнением реакции вторичными процессами использование реакций диалкилфосфитов с иминами основания Бетти для стереоселективного синтеза  $\alpha$ -аминофосфонатов является малоперспективным.

Известно, что дифенилфосфит является более реакционноспособным гидрофосфорильным соединением в реакции Пудовика. Вследствие этого можно было ожидать повышения стереоселективности реакции за счет проведения ее в более мягких условиях. Действительно, оказалось, что дифенилфосфит взаимодействует с иминами оснований Бетти уже при комнатной температуре. Реакции полностью проходят за 4–32 суток. К сожалению, оказалось, что диастереоселективность, достигаемая при использовании дифенилфосфита, лишь незначительно выше, чем при использовании диэтилфосфита. Удастся несколько повысить ее при введении в реакцию

хлорида двухвалентного никеля или йодида кадмия в качестве катализаторов. Однако, даже при использовании катализаторов значения д.и. не превышают 58%, что недостаточно для эффективного использования в синтезе энантиочистых соединений.



Перекристаллизацией из бензола удалось выделить в чистом виде преобладающие диастереомеры фосфонатов **9a** и **9g**, которые были охарактеризованы методами ЯМР  $^{31}P\{^1H\}$ ,  $^1H$ , ИК спектроскопии, элементарным анализом. Молекулярная структура соединения **9g** установлена методом РСА (рис. 2).

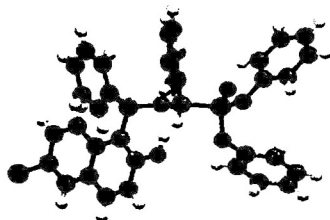


Рис. 2. Молекулярная структура преобладающего диастереомера фосфоната **9g**.

***Стереоселективные трехкомпонентные реакции в системе  
триалкилфосфит-имин основания Бетти-кислота.***

Поскольку, полученные результаты по диастереоселективности изученных реакций нас не удовлетворяли, необходимо было найти такую систему, которая позволила бы повысить стереоселективность. С этой целью нами была предпринята попытка применения протонсодержащих кислот в качестве промоторов в реакциях триалкилфосфитов с имидами оснований Бетти.

В первую очередь было изучено влияние трифторуксусной кислоты на таутомерное равновесие иминов оснований Бетти на примере соединения **3д** при эквимольном соотношении реагентов в растворе  $\text{CDCl}_3$ . По интегральным интенсивностям сигналов в спектре ЯМР  $^1\text{H}$  соединения **3д** в присутствии трифторуксусной кислоты определены величины долей таутомеров: **A** = 83%, **B** + **C** = 17%. В отсутствие трифторуксусной кислоты эти величины составляют 56% и 44% соответственно.

Далее мы перешли непосредственно к изучению реакционной способности иминов оснований Бетти на примере соединения **3в** с триметилфосфитом в присутствии кислот. Оказалось, что при использовании уксусной и муравьиной кислот реакции идут с незначительной скоростью (через 24 часа в реакционной смеси находилось 94% исходного соединения **3в** при использовании уксусной кислоты и 91% исходного соединения **3в** при использовании муравьиной кислоты) и со средней стереоселективностью (д.и. = 48% и 43% соответственно). Намного быстрее и с лучшей стереоселективностью реакции протекают при использовании трихлор- и трифторуксусных кислот (д.и. = 80%). Другие сильные кислоты (хлористый водород в 1,4-диоксане и *n*-толуолсульфокислота) также ускоряют реакцию, но уменьшают стереоселективность (д.и. = 55 и 62% соответственно).

Учитывая доступность, простоту, удобство и эффективность работы с трифторуксусной кислотой, она была выбрана для дальнейшего использования. Реакции триметил- и триэтилфосфита с соединениями **3а**, **3в**, **3д** проводили при интенсивном перемешивании в абсолютном толуоле при комнатной температуре. Синтез проводили в мольном соотношении реагентов имин:трифторуксусная кислота:триалкилфосфит = 1:1.1:3, учитывая возможность расходования части кислоты на побочное образование диэтилфосфита. Во всех случаях  $\alpha$ -аминофосфонаты были получены с достаточно высокой стереоселективностью (д.и. = 66-84%).

Относительно схемы протекания реакции можно сделать следующее предположение (схема 1). В результате протонирования кислотой иминного атома азота происходит поляризация связи углерод-азот с наведением частичного положительного заряда на углеродный атом. При этом кольчатое равновесие смещается в сторону образования иминной формы в виде

иминиевой соли **I**. Далее трехвалентный атом фосфора триалкилфосфита атакует положительный углеродный атом иминиевого фрагмента с образованием квазифосфониевой соли **II**, в результате распада которой в соответствии со второй стадией реакции Арбузова образуются конечные продукты.

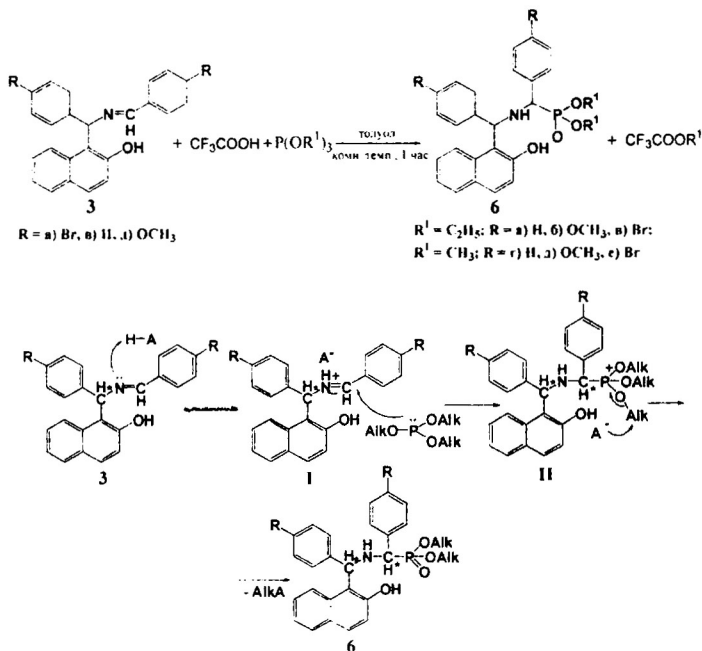


Схема 1. Предполагаемый механизм реакции.

Мы предположили, что именно стадия атаки триалкилфосфитом иминиевой соли является стереоконтролирующей. С целью подтверждения этого предположения было проведено два эксперимента в среде дейтерированного хлороформа: 1) в присутствии эквимольного количества йодида тетрабутиламмония; 2) без йодида тетрабутиламмония. В первом случае в реакции в качестве продукта деалкилирования квазифосфониевой соли был зафиксирован йодистый метил. Во втором – метиловый эфир трифторуксусной кислоты. При этом отмечено, что обе реакции идут с одинаковой стереоселективностью (д.и.=77%), что свидетельствует о реализации стереоконтроля реакции до стадии деалкилирования и подтверждает наше предположение о том, что стереоселективность определяется атакой триалкилфосфита на углерод иминиевой соли. Вероятно, это связано с

различной стерической доступностью *re*- и *si*- сторон диастереотопной C=N двойной связи.

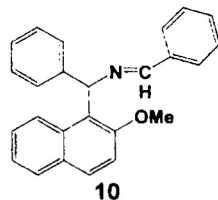
Вполне вероятно, что свой вклад в стереоселективность вносит гидроксильная группа нафтольного фрагмента, способная участвовать в образовании водородной связи, что обеспечивает жесткость пространственной организации интермедиата и направляет атаку нуклеофила только с одной из диастереотопных сторон субстрата.

Для проверки сделанного предположения нами изучено влияние растворителей на стереоселективность реакции соединения **3в** с триэтилфосфитом и трифторуксусной кислотой (табл. 1). Из таблицы видно, что диастереоселективность падает с увеличением не столько их полярности, сколько со способностью молекулы растворителя образовывать водородные связи. При этом, по-видимому, происходит разрушение водородной связи в образующихся в ходе реакции интермедиатах.

**Таблица 1.** Влияние растворителей на стереоселективность протекания реакции соединения **3в** с триэтилфосфитом и трифторуксусной кислотой

Растворители	Д.и., %
Толуол	80
Бензол	80
Четыреххлористый углерод	79
Хлороформ	77
Хлористый метилен	56
1,4-Диоксан	44
Нитробензол	41
Тетрагидрофуран	35
Ацетонитрил	33

Еще одно доказательство в пользу нашего предположения о влиянии нафтольной гидроксильной группы на стереоселективность протекания реакции получено нами при использовании в качестве исходного соединения в реакции с триметилфосфитом и трифторуксусной кислотой *O*-метилированного имина **10**. В этом соединении внутримолекулярная водородная связь, обеспечивающая дополнительную координацию и пространственную жесткость в стереоконтролирующей стадии, заведомо отсутствует. При этом стереоселективность реакции падает до 32%.

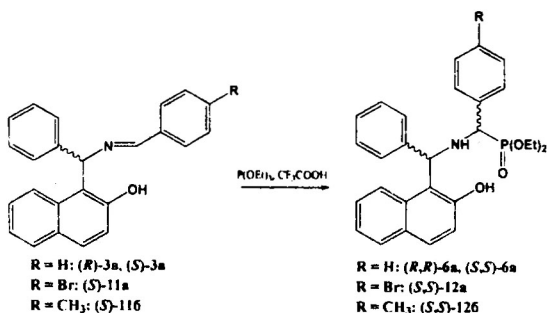


В реакциях рацемических производных основания Бетти **3** с триэтилфосфитом и трифторуксусной кислотой продукты ( $\pm$ )-**6** образуются с д.и. до 84%. Дальнейшая перекристаллизация из толуола, например, рацемического фосфоната **6а** позволяет получить его в виде преобладающего



диастереомера с д.и. >98% и химическим выходом 78%. Полученный результат открывает путь к синтезу α-аминофосфонов

с использованием основания Бетти в качестве хирального индуктора в энантиоцистом виде. С этой целью, были проведены реакции энантиоцистных (*R*)-3в, (*S*)-3в,



а также полученных конденсацией (*S*)-основания Бетти с соответствующими ароматическими альдегидами соединений (*S*)-11а, (*S*)-11 с триэтилфосфитом и трифторуксусной кислотой. Преобладающие диастереомеры были выделены в энантиоцистой форме перекристаллизацией с выходами 44 – 57%. Строение полученных продуктов было доказано методами ЯМР  $^{31}P\{^1H\}$  и  $^1H$ , ИК-спектроскопии и масс-спектрометрии (относительная конфигурация хиральных центров молекул установлена методом PCA).

Молекулярная структура энантиоцистого фосфоната (*R,R*)-6а установлена с помощью PCA (рис. 3). Из рисунка 3 видно, что имин (*R*)-конфигурации индуцирует в преобладающем диастереомере образование нового асимметрического центра в α-положении к атому фосфора в (*R*)-конфигурации. Фосфонат (*R,R*)-6а кристаллизуется в виде 4 независимых молекул в асимметрической части кристаллической ячейки, различающихся конформацией этоксигрупп. Такая конформационная гибкость обеспечивает более плотную упаковку в кристалле. Для сравнения, соединение ( $\pm$ )-6а полученное из рацемического производного основания Бетти 3в и перекристаллизованное из бензола или толуола, по данным PCA (рис. 4), образует изоструктурные сольватные кристаллы с соотношением молекула вещества : бензол/толуол равным 2:1.

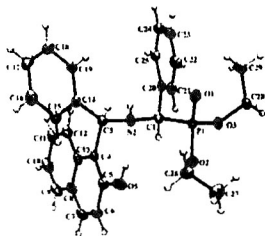


Рис. 3. Молекулярная структура соединения (*R,R*)-(-)-6а.

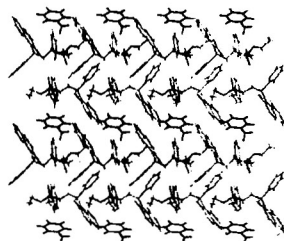


Рис. 4. Фрагмент кристаллической упаковки соединения ( $\pm$ )-6а перекристаллизованного из толуола.

Заключительным шагом стал синтез свободных  $\alpha$ -аминобензилфосфоновых кислот. Оказалось, что целевые аминокислоты 13 могут быть очень легко получены в одну стадию кислотным гидролизом энантиолических фосфонатов (*R,R*)-6a, (*S,S*)-6a, (*S,S*)-12a, (*S,S*)-12b при нагревании в растворе 1,4-диоксана и концентрированной соляной кислоты. При этом «one-pot» происходит как удаление алкоксильных групп у атома фосфора, так и расщепление C<sup>1</sup>N связи с удалением части индуктора.

Гидролиз не сопровождается рацемизацией продукта реакции, что было специально показано измерением углов вращения полученных  $\alpha$ -аминофосфоновых кислот и сравнением их с литературными данными. Кроме того, энантиомерная чистота соединений (*R*)-12a и (*S*)-12b (рис. 5a,б и 5в,г соответственно) была подтверждена с использованием  $\alpha$ -циклодекстрина в качестве хирального дискриминирующего реагента, способного образовывать с обоими энантиомерами  $\alpha$ -аминофосфоновых кислот диастереомерные комплексы, проявляющиеся в ЯМР  $^{31}\text{P}$  спектрах двумя сигналами (по методу, предложенному Кафарским с сотр.).

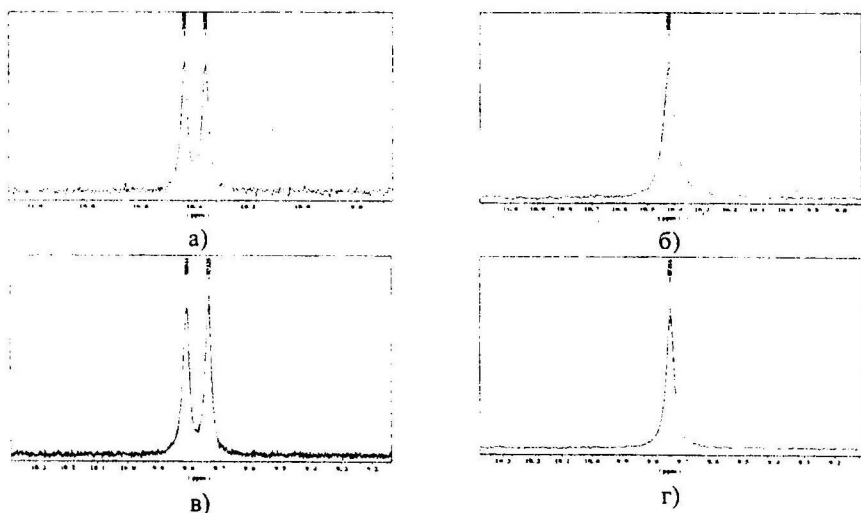
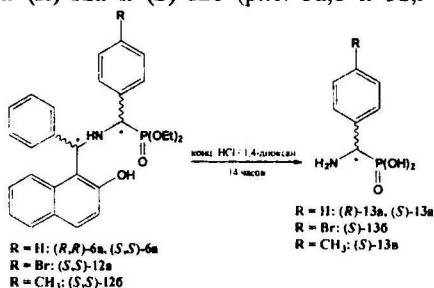


Рис. 5. ЯМР  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ) спектры  $\alpha$ -аминофосфоновой кислоты с  $\alpha$ -циклодекстрином: а) рацемической ( $\pm$ )-13a; б) энантиолической (*R*)-13a; в) рацемической ( $\pm$ )-13b; г) энантиолической (*S*)-13b.

Таким образом, проведенные исследования показывают, что основания Бетти являются перспективными хиральными индукторами в стереоселективном синтезе энантиомерно чистых  $\alpha$ -аминофосфоновых производных – важных интермедиатов в создании современных лекарственных препаратов. Простота синтеза и легкость расщепления на энантиомеры ставит их в один ряд с наиболее доступными и эффективными хиральными индукторами, применяемыми до настоящего времени для этих целей.

### ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ВЫВОДЫ:

1. Разработан новый, простой и удобный метод получения иминов оснований Бетти – перспективных хиральных индукторов в асимметрическом синтезе  $\alpha$ -аминофосфоновых производных.
2. Найден новый, высокоэффективный, подход к разделению их на энантиомеры, заключающийся в обработке *L*-(+)-винной кислотой иминных производных оснований Бетти.
3. Показано, что реакция иминных производных оснований Бетти с диэтилфосфитом проходит в жестких условиях с незначительной стереоселективностью и сопровождается образованием побочных продуктов. С дифенилфосфитом реакция идет при комнатной температуре без образования побочных продуктов со средней диастереоселективностью. Использование в качестве катализаторов  $\text{NiCl}_2$  и  $\text{CdI}_2$  позволяет повысить стереоселективность.
4. Разработан новый способ получения энантиомерно чистых  $\alpha$ -аминобензилфосфонатов, заключающийся в диастереоселективном взаимодействии в трехкомпонентной системе: имин основания Бетти-триалкилфосфит-кислота. Показано, что при использовании трифторуксусной кислоты реакции протекают с высокой диастереоселективностью (д.и. 66-84 %). Предложенный подход не уступает, а с учетом простоты получения оснований Бетти в энантиочистом виде, превосходит имеющиеся в литературе методы синтеза энантио чистых  $\alpha$ -аминофосфоновых производных.
5. Показано, что эфиры  $\alpha$ -аминобензилфосфоновых кислот, полученные из иминов оснований Бетти, могут быть легко переведены в одну стадию в свободные кислоты гидролизом соляной кислотой, причем данный процесс не сопровождается рацемизацией продуктов реакции.

**Основное содержание диссертации изложено в следующих работах:**

*Статьи:*

1. Alfonsov, V.A. New approach to the enantioseparation of Betti base / V.A. Alfonsov, K.E. Metlushka, Ch.E. McKenna, B.A. Kashemirov, O.N. Kataeva,

- V.F. Zheltukhin, D.N. Sadkova, A.B. Dobrynin // SynLett. – 2007. – № 3. – P. 488-490.
2. Metlushka, K.E. New approach to obtain of 1-( $\alpha$ -aminobenzyl)-2-naphthol (Betti base) derivatives – perspective chiral inductors / K.E. Metlushka, Ch.E. McKenna, B.A. Kashemirov, V.F. Zheltukhin, D.N. Sadkova, V.A. Alfonsov // Mendeleev Commun. – 2007 – № 4. – P. 239-240.
  3. Metlushka, K.E. Phosphonylation of 1,3-diaryl-2,3-dihydro-1H-naphth[1,2-e][1,3]oxazine by dialkyl and diaryl phosphonates / K.E. Metlushka, V.A. Alfonsov, Ch.E. McKenna, B.A. Kashemirov, O.N. Kataeva, V.F. Zheltukhin, D.N. Sadkova, A.B. Dobrynin // Phosphorus, Sulfur and Silicon and Related Elements. – 2008. – Vol. 183. – P. 2645-2646.
  4. Metlushka, K.E. 1-( $\alpha$ -Aminobenzyl)-2-naphthol: a new chiral auxiliary for the synthesis of enantiopure  $\alpha$ -aminophosphonic acids / K.E. Metlushka, B.A. Kashemirov, V.F. Zheltukhin, D.N. Sadkova, B. Büchner, C. Hess, O.N. Kataeva, Ch.E. McKenna, V.A. Alfonsov // Chem. Eur. J. – 2009. – Vol. 15. – P. 6718-6722.

*Тезисы докладов:*

5. Alfonsov, V.A. 1-( $\alpha$ -Aminobenzyl)-2-naphthol: a new chiral auxiliary for the synthesis of enantiopure  $\alpha$ -aminophosphonic acids / V.A. Alfonsov, K.E. Metlushka, Ch.E. McKenna, B.A. Kashemirov, V.F. Zheltukhin, D.N. Sadkova, O.N. Kataeva // XV International conference on chemistry of phosphorus compounds (ICPCP-XV): Abstracts. – Saint-Petersburg. – 2008. – P. 7.
6. Метлушка, К.Е. Новый хиральный индуктор в синтезе  $\alpha$ -аминофосфонатов / К.Е. Метлушка, В.Ф. Желтухин, Д.Н. Садкова, О.Н. Катаева, Ч. МакКенна, Б.А. Кашемиров, В.А. Альфонсов // XI Молодежная научная школа-конференция по органической химии: Тез. докл. – Екатеринбург – 2008 – С. 146-148.

*Патент:*

7. Международная заявка, МПК<sup>8</sup> C07F9/38, C07F9/40, C07B53/00. Альфонсов, В.А. Способ получения энантиомерно чистых  $\alpha$ -аминобензилфосфонатов / В.А. Альфонсов, К.Е. Метлушка, Б.А. Кашемиров, В.Ф. Желтухин, Ч. МакКенна. – № PCT/RU2008/000557; приоритет 19 августа 2008г.







*Отпечатано в ООО «Печатный двор».*

*г. Казань, ул. Журналистов, 1/16, оф.207*

*Тел: 272-74-59, 541-76-41, 541-76-51.*

*Лицензия ПД №7-0215 от 01.11.2001 г.*

*Выдана Поволжским межрегиональным  
территориальным управлением МПТР РФ.*

*Подписано в печать 15.10.2009 г. Усл. п.л 1,0*

*Заказ № К-6770. Тираж 110 экз. Формат 60х84 1/16.*

*Бумага офсетная. Печать - ризография.*